

Heterocyclic-fused pyridines

Patent Number: US5932587

Publication date: 1999-08-03

Inventor(s): MUELLER-GLIEMANN MATTHIAS (DE); SCHUHMACHER JOACHIM (DE); BRANDES ARNDT (DE); BISCHOFF HILMAR (DE); LOEGERS MICHAEL (DE); SCHMECK CARSTEN (DE); SCHMIDT DELF (DE); SCHMIDT GUNTER (DE); BREMM KLAUS-DIETER (DE); ANGERBAUER ROLF (JP)

Applicant(s): BAYER AG (DE)

Requested Patent: EP0818197, B1

Application Number: US19970883673 19970627

Priority Number(s): DE19961027431 19960708

IPC Classification: C07D471/04; C07D495/04; A61K31/435

EC Classification: C07D211/90, C07D213/80C9, C07D471/04, C07D491/04, C07D491/20, C07D495/04, C07C229/14, C07D211/86, C07F7/18C4D4D

Equivalents: AU715101, BG101748, BR9703890, CA2209825, CN1174196, CZ9702144, DE19627431, EE9700153, ES2210418T, HR970333, HU9701157, ID17948, IL121234, JP10167967, MA24263, NO309270B, NO973143, PL320953, SG46781, SK92597, TR9700584, TW382631, ZA9706020

Abstract

The heterocyclic-fused pyridines are prepared by reaction of the corresponding heterocyclic-fused pyridine aldehydes with appropriately substituted Grignard or Wittig reagents. The heterocyclic-fused pyridines are suitable as active compounds in medicaments, in particular in medicaments for the treatment of dislipidaemia and arteriosclerosis.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 818 197 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.01.1998 Patentblatt 1998/03

(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/435, C07D 401/04,
C07D 493/14

(21) Anmeldenummer: 97110361.9

(22) Anmelddatum: 25.06.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

LT LV RO SI

(30) Priorität: 08.07.1996 DE 19627431

(71) Anmelder: BAYER AG
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:

- Schmeck, Carsten, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Müller-Gleemann, Matthias, Dr.
42719 Solingen (DE)

- Schmidt, Gunther, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Brandes, Arndt, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Angerbauer, Rolf, Dr.
Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo 658 (JP)
- Lögers, Michael, Dr.
42327 Wuppertal (DE)
- Bremm, Klaus-Dieter, Dr.
45661 Recklinghausen (DE)
- Bischoff, Hilmar, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Schmidt, Delf, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Schuhmacher, Joachim, Dr.
42113 Wuppertal (DE)

(54) Heterocyclisch kondensierte Pyridine als CETP Inhibitoren

(57) Die heterocyclisch kondensierten Pyridine werden hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden heterocyclisch kondensierten Pyridin-aldehyde mit entsprechend substituierten Grignard- oder Wittig-Reagenzien. Die heterocyclisch kondensierten Pyridine eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipoproteinämia sowie Arteriosklerose.

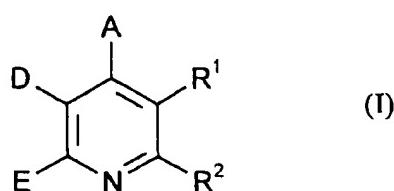
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft heterocyclisch kondensierte Pyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

- 5 Aus der US 5 169 857 sind 7-(polysubstituierte Pyridyl)-6-heptenoate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperlipoproteinaemia bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate in der Publikation EP 325 130 A2 beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft heterocyclisch kondensierte Pyridine der allgemeinen Formel (I).

10



15

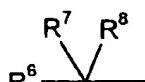
in welcher

- 20 A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert ist,
worin

25

- R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 D für einen Rest der Formel

R⁵—X—oder

35

steht,
worin

40

- R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,

45

- oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Thiophenyl substituiert sind, die ihrerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

50

- oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ substituiert sind,
worin

- R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

55 X

- eine geradkettige oder verzweigte Alkylen oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

R⁷

- Wasserstoff oder Halogen bedeutet

EP 0 818 197 A1

und

R⁸

Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,
worin

5

R¹¹ und R¹²

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,
oder

10 R⁷ und R⁸

gemeinsam mit dem C-Atom eine Carbonylgruppe bilden,

E

für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Hydroxy substituiert ist,

15

R¹ und R²

gemeinsam eine Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
die durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch die Gruppe -SO₂- oder -NR¹³ unterbrochen ist,
wobei

20

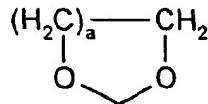
R¹³

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

25

Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
und wobei der so gebildete heterocyclische Ring, der auch benzokondensiert sein kann und eine Doppelbindung enthalten kann, stets durch eine Carbonylgruppe oder einen Rest der Formel

30



35

oder -OR¹⁴ substituiert sein muß,
worin

a

eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet
und

40

R¹⁴

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, hydroxysubstituiertes Alkyl, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SiR¹⁵R¹⁶R¹⁷
bedeutet,
worin

45

R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷

gleich oder verschieden sind und Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

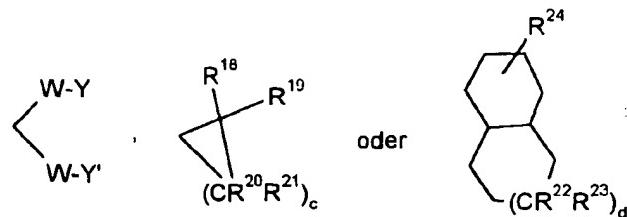
50

und der heterocyclische und/oder benzokondensierte Ring (R¹/R²) gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Carbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

55

und/oder gegebenenfalls bis zu 6-fach, gegebenenfalls auch geminal, gleich oder verschieden durch Cycloalkyl- oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

EP 0 818 197 A1

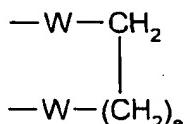


5

10

substituiert ist,
worin

- | | | |
|----|---|--|
| 15 | W | entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet, |
| | Y und Y' | gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden, |
| 20 | c | eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet, |
| | d | eine Zahl 1 oder 2 bedeutet, |
| 25 | R ¹⁸ , R ¹⁹ , R ²⁰ , R ²¹ , R ²² , R ²³ und R ²⁴ | gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten oder |
| 30 | R ¹⁸ und R ¹⁹ oder R ²⁰ und R ²¹ | jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden oder |
| | R ¹⁸ und R ¹⁹ oder R ²⁰ und R ²¹ | jeweils gemeinsam einen Rest der Formel |



40

45

bilden, worin

die oben angegebene Bedeutung hat.

eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet.

45

und deren Salze und N-oxide

Die erfundungsgemäßen heterocyclisch kondensierten Pyridine können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

55 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfundungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol.

Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

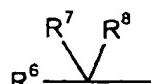
Heterocyclicus, gegebenenfalls benzokondensiert, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclicus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzo[b]thiophenyl, Benzothiazolyl, Benzo[b]furanyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Indolyl, Pyridyl und Benzothiazolyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

15 A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert sind,
20 worin

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 D für einen Rest der Formel
R⁵—X— oder



30 35 steht,
worin

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander
Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Benzothiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten,

40 die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Thiophenyl substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
45 oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ substituiert sind,
worin

50 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylen oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

55 R⁷ Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,
und

EP 0 818 197 A1

- 10 R⁸
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet, worin
- 15 R¹¹ und R¹²
gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,
oder
- 20 R⁷ und R⁸
gemeinsam mit dem C-Atom eine Carbonylgruppe bilden,
- E für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder
- 25 R¹ und R²
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder durch Hydroxy substituiert ist,
- 30 R¹³
gemeinsam eine Alkenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch die Gruppe -SO₂- oder -NR¹³ unterbrochen ist, wobei
- 35 R¹³
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, und wobei der so gebildete heterocyclische Ring, der auch benzokondensiert sein kann, und eine Doppelbindung enthalten kann stets durch einen Rest der Formel
- 40 R¹⁴
oder -OR¹⁴ substituiert sein muß, worin
- 45 R¹⁴
a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl hydroxysubstituiertes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SiR¹⁵R¹⁶R¹⁷ bedeutet, worin
- 50 R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷
gleich oder verschieden sind und Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und der heterocyclische und/oder benzokondensierte Ring (R¹/R²) gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatome substituiert

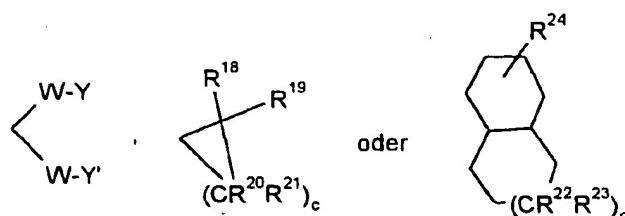
EP 0 818 197 A1

sein kann,

und/oder gegebenenfalls bis zu 4-fach, gegebenenfalls auch geminal, gleich oder verschieden durch Cyclopropyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyl, Cyclopentyloxy, Cyclohexyl, Cyclohexyloxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann
und/oder gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

5

10



15

20

substituiert ist,

worin

W

entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y'

gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden,

c

eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

d

eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

30

R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

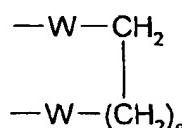
35

R¹⁸ und R¹⁹ oder R²⁰ und R²¹ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder

R¹⁸ und R¹⁹ oder R²⁰ und R²¹

jeweils gemeinsam einen Rest der Formel

40



45

bilden, worin

W

die oben angegebene Bedeutung hat,

50

e

eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

und deren Salze und N-oxide.

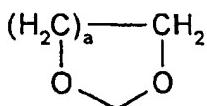
Besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

55

A

für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

EP 0 818 197 A1

- D für einen Rest der Formel
 R^5-X- oder
- 5 
- 10 steht,
 worin
- 15 R^5 und R^6 unabhängig voneinander
 Cyclopropyl, Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Benzthiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Amino, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Thiophenyl substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
- 20 X eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist
- 25 R^7 Wasserstoff oder Fluor bedeutet und
- 30 R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Trifluormethoxy oder Methoxy bedeutet, oder
- 35 R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,
- E für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopentyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
- 40 R^1 und R^2 gemeinsam eine Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden, die durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch die Gruppe $-SO_2-$ oder $-NR^{13}$ unterbrochen ist, wobei
- 45 R^{13} Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkyl jeweils mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, und wobei der so gebildete heterocyclische Ring, der auch benzokondensiert sein kann und der eine Doppelbindung enthalten kann, stets durch einen Rest der Formel
- 50 
- 55 a oder $-OR^{14}$ substituiert sein muß, worin
- a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und

EP 0 818 197 A1

R¹⁴

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder hydroxysubstituiertes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel - SiR¹⁵R¹⁶R¹⁷ bedeutet,
worin

5

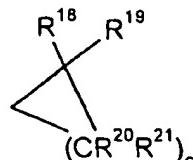
R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷

gleich oder verschieden sind und Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und der heterocyclische und/oder benzokondensierte Ring (R¹/R²) gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder gegebenenfalls bis zu 3-fach, gegebenenfalls auch geminal, gleich oder verschieden durch Cyclopropyl, Cyclopropoxy, Cyclopentyl, Cyclopentyloxy, Cyclohexyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethyl, Phenyl oder Methoxy substituiert sein kann
und/oder gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

10

15

20



substituiert ist,
worin

30 C

eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,
R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

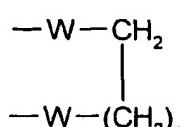
35

R¹⁸ und R¹⁹ oder R²⁰ und R²¹ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden

oder

R¹⁸ und R¹⁹ oder R²⁰ und R²¹ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel

40



45

bilden,
worin

W

entweder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und

50

e

eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,
und deren Salze und N-Oxide.

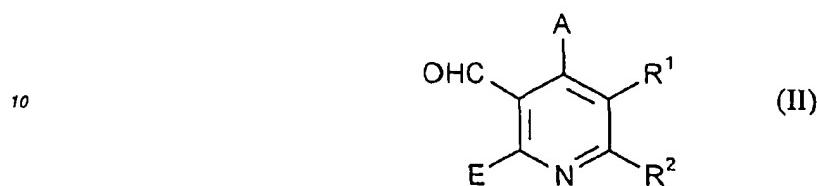
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist
und

EP 0 818 197 A1

E für Cyclopentyl oder iso-Propyl steht und deren Salze und N-Oxide.

- Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man in die
 5 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

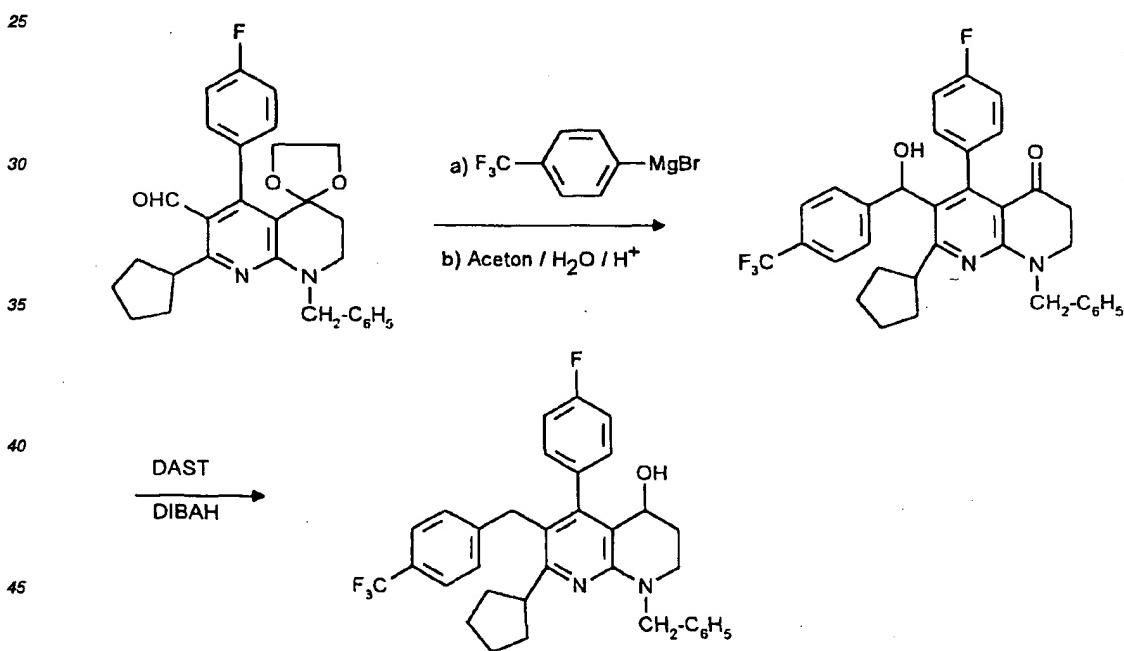


15 in welcher

A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard- oder Wittig-Reaktion den Substituenten D in
 20 inerten Lösemitteln einführt,
 und gegebenenfalls die unter A, E und/oder R¹ und R² aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, variiert
 oder einführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



50 Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwas-
 serstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie
 Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester,
 oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton
 oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlor-
 methan und Tetrahydrofuran.

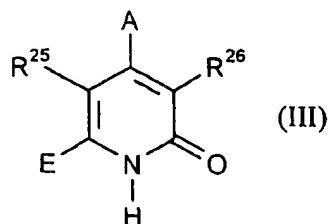
Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise Lithium-bis-(triethylbutyl)amid, n-Butyllithium, sec. Butyl-

lithium, tert. Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid oder Alkoholate wie beispielsweise Kalium-tert.butylat. Besonders bevorzugt wird n-Butyllithium, Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat eingesetzt.

- 5 Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-Trifluormethylphenyllithium. Bevorzugt ist das System Mg/Brombenzotrifluorid.
Als Wittig-Reagenzien eignen sich die üblichen Reagenzien. Bevorzugt ist 3-Trifluormethylbenzyltriphenylphosphoniumbromid.
Als Basen eignen sich im allgemeinen eine der oben aufgeführten Basen, vorzugsweise Li-bis-(triethylbutyl)amid oder n-Butyllithium.
- 10 Die Base wird in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 0,5 mol bis 2 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Ausgangsverbindung eingesetzt.
Die Umsetzung mit Wittig-Reagenzien wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.
- 15 Die Wittig-Reaktionen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).
Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in ierten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkyhydrido-boranat oder Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natriumborhydrid oder DIBAH, in Anwesenheit von Triethylboran durchgeführt.
- 20 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 4 mol bis 10 mol, bevorzugt von 4 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen eingesetzt.
Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittels.
- 25 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.
- 30 Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetallkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.
Als Derivatisierungen seien beispielhaft folgende Reaktionstypen genannt: Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen und Amidierungen/Sulfoamidierungen.
- 35 Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird n-Butyllithium oder Natriumhydrid eingesetzt.
- 40 Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehört bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.
- 45 Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Reaktionsschritte auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder tert.Butanol. Bevorzugt ist tert.Butanol.
Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.
Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen, wobei Methylenechlorid bevorzugt ist.
- 50 Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST) oder SOCl₂.
Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Halogenierungsmittels sowie Lösemittel.
Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man

[A] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

EP 0 818 197 A1

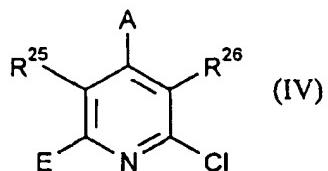


in welcher

15 A und E die oben angegebene Bedeutung haben,
und

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und C₁-C₄-Alkoxy carbonyl bedeuten,
zunächst mit Phosphoroxychlorid in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

20

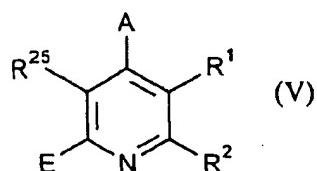


in welcher

30 A, E, R²⁵ und R²⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt, anschließend in Abhängigkeit der oben angegebenen Bedeutung von R¹ und R² durch eine nucleophile Substitution in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base
35 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

35



45 in welcher

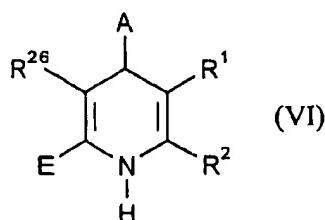
A, E, R¹, R² und R²⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

50 in inerten Lösemitteln und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, überführt,
oder indem man

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

55

EP 0 818 197 A1



10

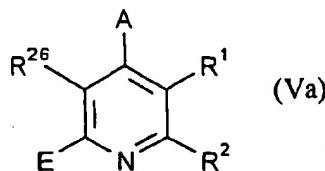
in welcher

A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben
15 und

R²⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst durch eine Oxidation in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Va)
20

20



in welcher

30

A, E, R¹, R² und R²⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend wie unter [A] beschrieben weiter umsetzt,
und gegebenenfalls auf allen Stufen Derivatisierungen wie beispielsweise eine Alkylierung oder Halogenierung
35 oder Abspaltungen, oder Einführungen von Schutzgruppen nach üblichen Methoden durchführt,
und in einem letzten Schritt die Alkoxy carbonylfunktion (R²⁶) nach üblichen Methoden zum Aldehyd umsetzt.

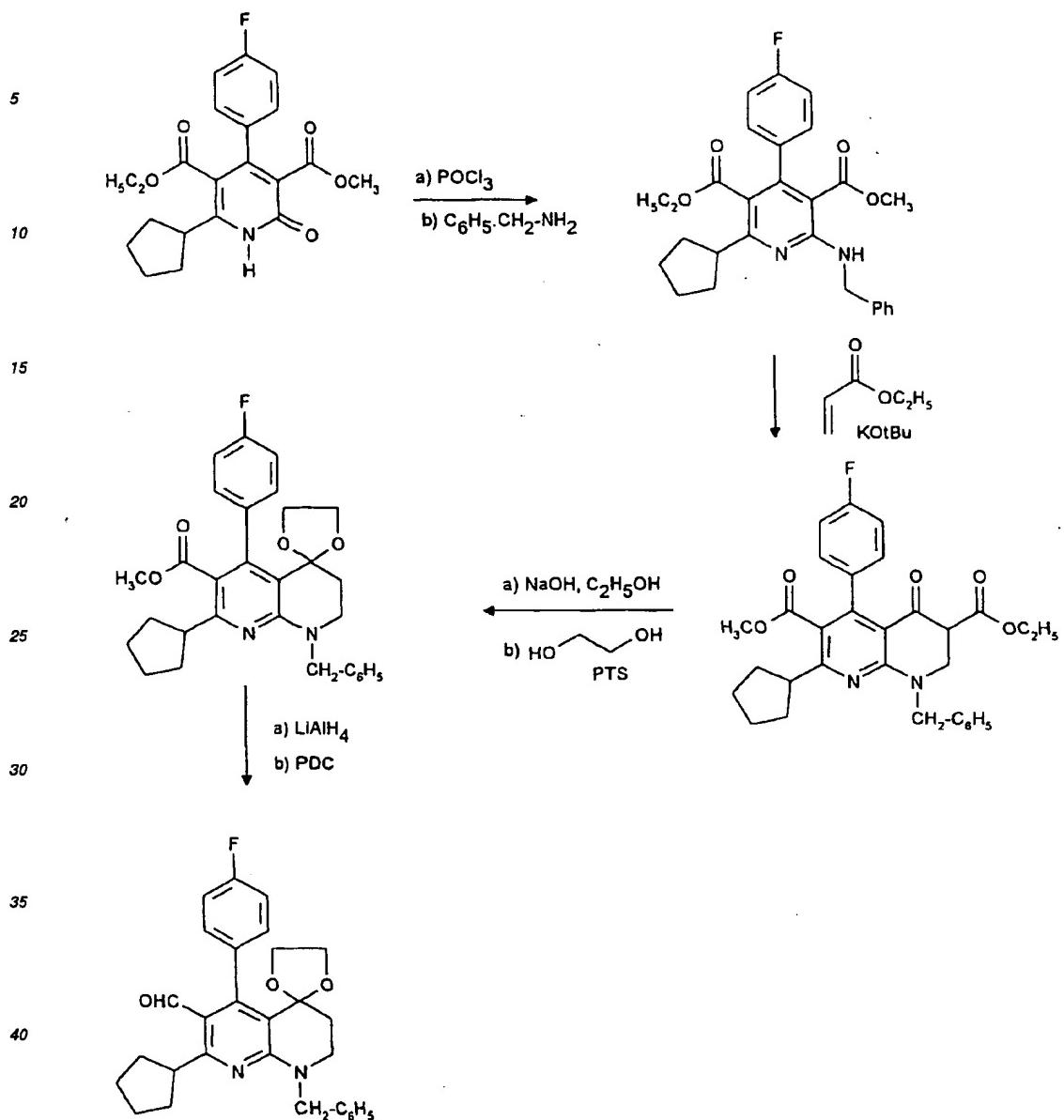
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

40

45

50

55



Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Schritte Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan oder Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Acetonitril, Ethanol und Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natriummethanolat oder Kalium-tert.butylat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kalium-tert.butylat eingesetzt.

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 0,5 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2,5 mol jeweils bezo-

EP 0 818 197 A1

gen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (Va) eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind teilweise bekannt oder neu und können dann aber aus den entsprechenden 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridinen durch eine Oxidation hergestellt werden.

Als Lösemittel eignen sich für die Oxidation Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Nitromethan oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Acetonitril und Wasser.

Als Oxidationsmittel eignen sich beispielsweise Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt ist Cer(IV)-ammoniumnitrat.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) sind größtenteils neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (Va) sind größtenteils neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind größtenteils neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man
Aldehyde der allgemeinen Formel (VII)

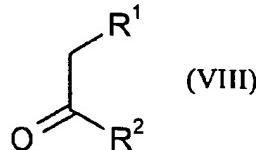


30 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

35

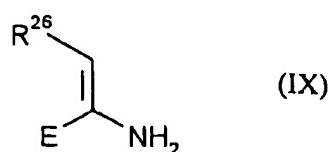


40 in welcher

45 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

und der Verbindung der allgemeinen Formel (IX)

50



55

in welcher

- E und R²⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,
- umsetzt,
in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Ethanol bei Rückflußtemperatur und Normaldruck umsetzt.
- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII), (VIII) und (IX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der
- 10 Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hyperlipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden.
- 15 Die pharmakologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Stoffe wurden in folgendem Test bestimmt:

CETP-Inhibitions-Testung

Gewinnung von CETP

- 20 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ($d > 1,21 \text{ g/ml}$) wird auf eine Sephadex®Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 m NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50 mM NaAcetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

- 30 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN₃) dialysiert. Pro 35 10 ml Retentativolumen wird anschließend 20 µl ³H-Cholesterin (Dupont NET-725; 1 -µCi/µl gelöst in Ethanol) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

- Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfractionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfaktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.
Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ³H-CE-HDL, das auf ca. $5 \times 10^6 \text{ cpm}$ pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

CETP-Test

- Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ³H-Cholesterolester von humanen HDL-Lipoproteinen auf 50 biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.
Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.
Im Testansatz werden 10 µl HDL-³H-Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 µl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 m NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN₃ pH 7,4 mit 10 µl CETP (1 mg/ml) und 3 µl Lösung der 55 zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA) gelöst, für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

EP 0 818 197 A1

Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.

In der folgenden Tabelle A sind die IC₅₀-Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

5

Tabelle A

10

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ -Wert (mol/l)
12	2 x 10 ⁻⁷
14	6 x 10 ⁻⁶
16	8,5 x 10 ⁻⁷

Ex vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

15

Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten narkotisiert (0,8 mg/kg Atropin, 0,8 mg/kg Ketavet® s.c., 30' später 50 mg/kg Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und kanüliert. Die Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung: 60 g Glycerin, 100 ml H₂O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten das gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene abgebunden und die Wunde verschlossen.

Die Verabreichung der Testsubstanzen kann auch p.o. erfolgen, indem die Substanzen in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht werden. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz.

20

Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation - wird den Tieren durch Punktions des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 µl). Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die CETP-Aktivität durch den modifizierten CETP-Test bestimmt. Es wird wie für den CETP-Test oben beschrieben die Übertragung von ³H-Cholesterolester von HDL-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

25

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA^Bbeads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

Der Testansatz wird wie unter "CETP-Test" beschrieben durchgeführt. Lediglich 10 µl CETP werden für die Testung der Serum durch 10 µl der entsprechenden Serumproben ersetzt. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit Seren von unbehandelten Tieren.

30

Die in den Kontrollansätzen mit Kontrollseren übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist wird als ED₅₀-Wert angegeben.

40

Tabelle B

45

ED ₅₀ -Werte für ex vivo-Aktivität		
Beispiel-Nr.	ED ₅₀	% Hemmung bei 10 mg/kg
12	> 10 mg/kg	49,5 %
20	< 10 mg/kg	50,4 %
21	> 10 mg/kg	34,4 %

50 In vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

55

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktions Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktions des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

EP 0 818 197 A1

- Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck, Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.
- 5 100 µl Serum-Verdünnung werden mit 100 µl Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
- Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.
- 10 15 Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterol Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

Tabelle C

HDL-Anstieg bei in vivo-Versuchen		
Beispiel-Nr.	Dosis [mg/kg]	% HDL-Anstieg
12	2 x 3	12,37
20	2 x 3	9,21

15 20

In vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

- Transgenen Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) wurden die zu prüfenden Substanzen im Futter verabreicht. Vor Versuchsbeginn wurde den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wurde wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wurde den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

30

Tabelle D

Beispiel-Nr.	HDL	LDL	Triglyceride
20 (80 ppm)	+ 14,5 %	+ 6,7 %	-24,5 %

35

- Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von heterocyclisch annellierte Pyridinen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fetsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglyitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistat, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

40 Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglyitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Cholesterin senkenden Statinen oder Apo B-senkenden Prinzipien kombiniert werden, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.

45 Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin. Apo B-senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren. Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder Apo B-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

50 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

55 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder

EP 0 818 197 A1

Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise intravenös, parenteral, perlingual oder vorzugsweise oral.

- 5 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen 15 kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Verwendete Abkürzungen:

DAST = Dimethylaminoschwefeltrifluorid

20 PTS = para-Toluolsulfonsäure

PDC = Pyridiniumdichromat

PE/EE = Petrolether / Essigsäureethylester

THF = Tetrahydrofuran

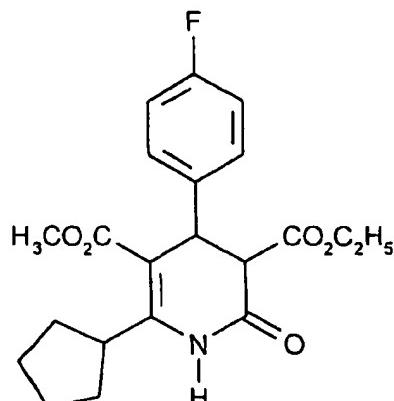
Tol/EE = Toluol/Essigsäureethylester

25

Beispiel I:

6-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-methylester

30



35

40

45

- 50 g (300 mmol) 3-Amino-3-cyclopentyl-prop-2-en-carbonsäuremethylester, 78,7 g (300 mmol) 2-(4-Fluorbenzyliden)-malonsäure-diethylester, 1,1 g (20 mmol) Natriummethylat und 6 ml Ethanol werden 80 Stunden unter Rühren auf 55 140°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 500 ml Essigsäureethylester zugegeben und die Lösung nacheinander mit je 100 ml Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in 300 ml Cyclohexan unter Rühren 10 min zum Sieden erhitzt und danach langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

55

Ausbeute: 74,9 g (65 % d. Th.)

$R_f = 0,41$ (PE/EE 4:1)

Beispiel II:

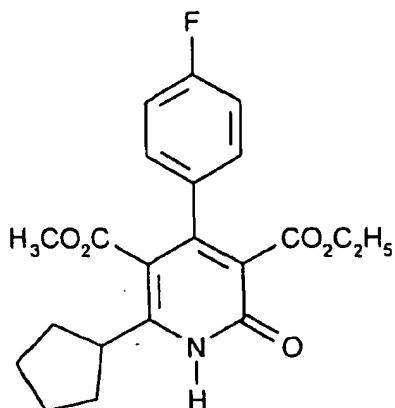
6-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-methylester

5

10

15

20



38 g (98 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 300 ml Acetonitril gelöst und innerhalb 1 Stunde bei Raumtemperatur mit 120 g Cer-(IV)-ammoniumnitrat, gelöst in 300 ml Wasser, versetzt. Anschließend wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Zur Vervollständigung der Kristallisation lässt man 16 Stunden bei 5°C stehen. Der Feststoff wird abgesaugt und in kleinen Portionen mit 100 ml Wasser gewaschen. Der weiße Feststoff wird im Vakuum 2 Tage getrocknet.

25

Ausbeute: 31,6 g (83 % d. Th.)

30

$R_f = 0,28$ (PE/EE 4:1)

Beispiel III:

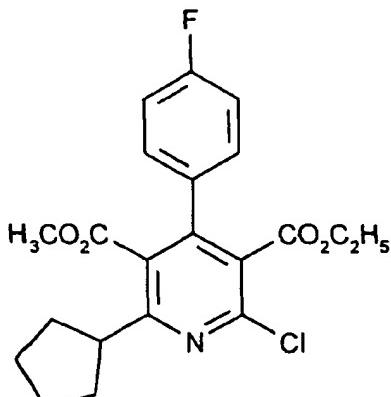
2-Chlor-6-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-methylester

35

40

45

50



30,5 g (79 mmol) der Verbindung aus Beispiel II werden in 80 ml Phosphoroxychlorid 18 Stunden bei 110°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur entfernt man das Phosphoroxychlorid im Vakuum. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und zweimal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und durch 250 g Kieselgel (230-400 mesh) filtriert. Es wird noch zweimal mit 250 ml Dichlormethan nachgewaschen. Nach Einengen im

Vakuum wird das Produkt im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 24,8 g (77 % d. Th.)
 $R_f = 0,78$ (PE/EE 4:1)

5

Beispiel IV:

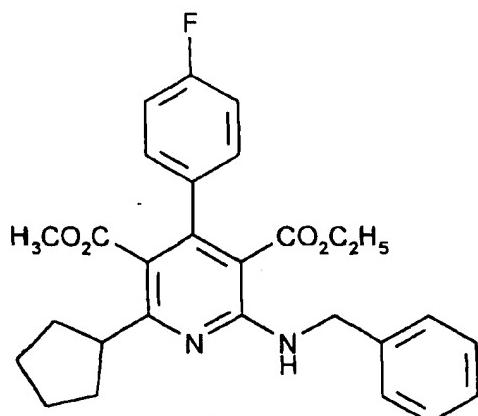
2-Benzylamino-6-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-methylester

10

15

20

25



30 26 g (64 mmol) der Verbindung aus Beispiel III, 14 ml (130 mmol) Benzylamin und 17 g (160 mmol) Natriumcarbonat werden in 220 ml Acetonitril 2 Tage unter Rückfluß gerührt. Es werden noch 6,9 ml (64 mmol) Benzylamin sowie 6,8 g (64 mmol) Natriumcarbonat hinzugefügt und weitere 20 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird über Kieselgel abgesaugt und mit 100 ml Essigsäureethylester nachgewaschen. Nach Einengen im Vakuum nimmt man den teilweise kristallisierenden Rückstand in 100 ml Petrolether unter Rühren auf. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit etwas Petrolether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die verbleibende Mutterlauge wird eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert (200 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Toluol).

Ausbeute: 25,1 g (82 % d. Th.)
 $R_f = 0,54$ (PE/EE 8:1)

40

45

50

55

EP 0 818 197 A1

Beispiel V:

1-Benzyl-7-cyclopentyl-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-3,6-dicarbonsäure-3-ethylester-6-methylester

5

10

15

20

25

Unter Argon werden 8,1 g (17 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV in 60 ml absolutem THF gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0°C 2,4 g (21,2 mmol) Kalium-tert.butylat gegeben und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden bei 0°C 2,30 ml (21,2 mmol) Acrylsäureethylester zugetropft und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden nochmals 0,39 g (3,4 mmol) Kalium-tert.butylat sowie 0,37 g (3,4 mmol) Acrylsäureethylester hinzugefügt. Es wird weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser und säuert mit 20 ml 2 molarer Salzsäure an. Es wird zweimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (250 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel 30 Petrolether/Essigsäureethylester 12:1).

Ausbeute: 7,64 g (90 % d. Th.)
 $R_f = 0,38$ (PE/EE 8:1)

40

45

50

55

Beispiel VI:

8-Benzyl-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester

5

10

15

20

25

30

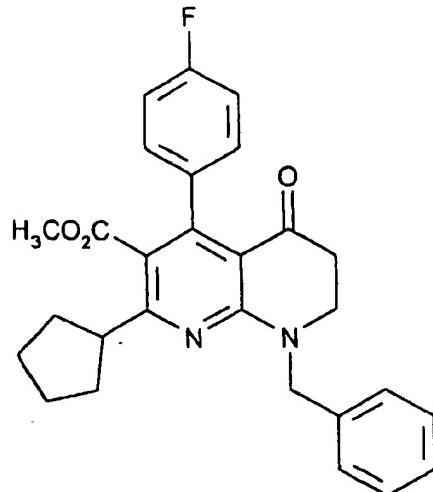
35

40

45

50

55



7,64 g (15,32 mmol) der Verbindung aus Beispiel V werden in Ethanol unter Zusatz von 9,8 ml (36,78 mmol) 15 %iger Natronlauge 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit je 50 ml Dichlormethan und Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der verbleibende Rückstand über Kieselgel chromatographiert (250 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 8:1).

Ausbeute: 5,74 g (82 % d. Th.)

R_f = 0,52 (PE/EE 4:1)

Beispiel VII:

8-Benzyl-2-cyclopentyl-5,5-(1,2-ethandioxy)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester

5

10

15

20

25

5,70 g (12,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI, 10 ml 1,2-Ethandiol und 0,15 g (0,79 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in 200 ml Benzol 20 Stunden unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird einmal mit Wasser

30 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der verbliebene Feststoff wird aus Pentan/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 5,47 g (88 % d. Th.)

$R_f = 0,37$ (PE/EE 8:1)

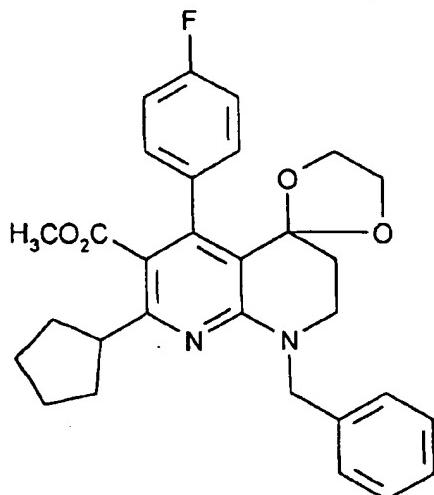
35

40

45

50

55



Beispiel VIII:

1-Benzyl-7-cyclopentyl-4,4-(1,2-ethandioxy)-5-(4-fluorophenyl)-6-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin

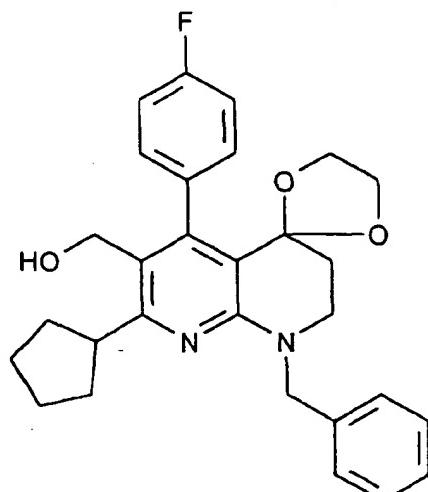
5

10

15

20

25



35

40

45

50

55

Beispiel IX:

8-Benzyl-2-cyclopentyl-5,5-(1,2-ethandioxy)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-3-carbaldehyd

5

10

15

20

25

Unter Argon werden 3,20 g (6,74 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII in 30 ml absolutem Dichlormethan gelöst.

Zu dieser Lösung werden bei -10°C 3,24 g (8,43 mmol) Pyridiniumdichromat in kleinen Portionen eingetragen. Nach 5

Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über 20 g Kieselgel (230-400 mesh) abgesaugt,

30 zweimal mit je 30 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,39 g (44 % d. Th.)

$R_f = 0,66$ (PE/EE 4:1)

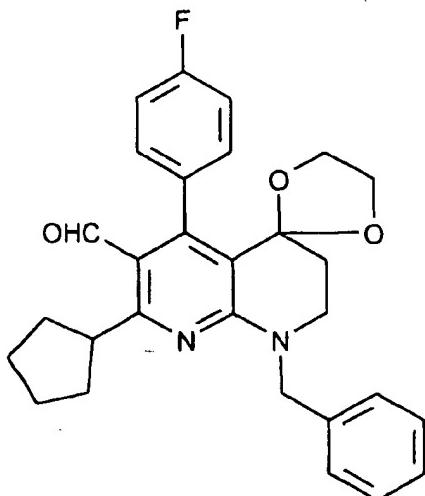
35

40

45

50

55



Beispiel X:

1-Benzyl-7-cyclopentyl-5-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridin-3,6-dicarbonsäure-3-ethylester-6-methylester

5

10

15

20

25

12,5 g (23,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel V und 20 g (230 mmol) Mangandioxid werden in 250 ml Essigsäureethylester 2,5 Stunden unter Rückfluß kräftig gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird durch Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeengt.

30

Ausbeute: 10,75 g (86 % d. Th.)
 $R_f = 0,40$ (PE/EE 2:1)

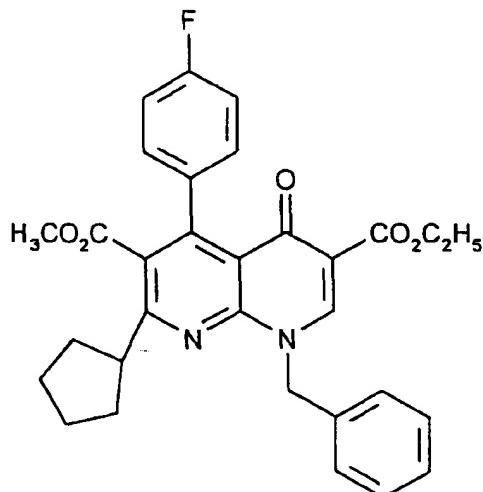
35

40

45

50

55



Beispiel XI:

1-Benzyl-7-cyclopentyl-5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-3,6-dicarbonsäure-3-ethylester-6-methylester

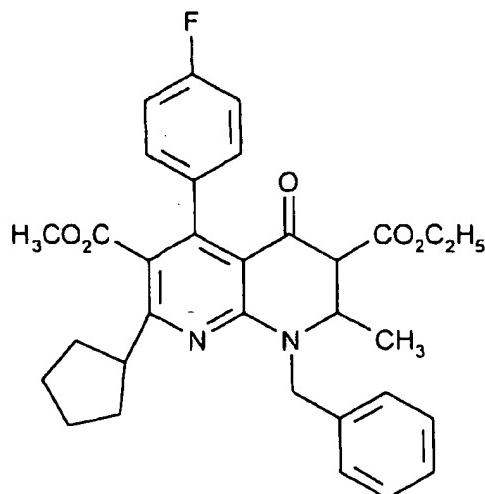
5

10

15

20

25



5,0 g (9,46 mmol) der Verbindung aus Beispiel X werden unter Argon in 60 ml absolutem THF gelöst. Bei -78°C werden 3,5 ml Methylmagnesiumbromidlösung (3 molare Lösung in Diethylether) innerhalb von 30 min zugetrofft. Es 30 wird 2 Stunden bei -78°C und anschließend 1 Stunde bei -50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 ml Phosphatpufferlösung (pH 7) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahiert man die wässrige Phase einmal mit 50 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (200 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 10:1).

35

Ausbeute: 2,25 g (Diastereomerengemisch) (46 % d. Th.)

R_f = Dia A: 0,80 (PE/EE 8:1)

R_f = Dia B: 0,69 (PE/EE 8:1)

40

45

50

55

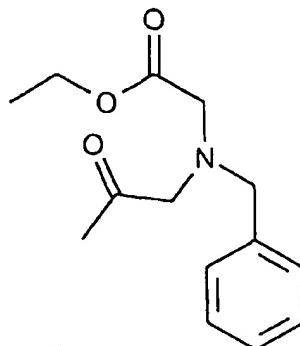
Beispiel XII:

[Benzyl-(2-oxo-propyl)-amino]-essigsäure-ethylester

5

10

15



20

96,6 g (500 mmol) Benzylamino-essigsäureethylester und 42,0 g (500 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 400 ml Ethanol auf 55°C erhitzt und innerhalb 1 Stunde mit 46,6 g (500 mmol) Chloraceton versetzt. Es wird 18 Stunden bei 60°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 100 ml Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der verbliebene Rückstand unter Eiskühlung mit 125 ml

25

1 molarer Natronlauge versetzt. Anschließend werden 17,4 g (124 mmol) Benzoylchlorid zugegeben und 10 min kräftig gerührt. Mit 1 molarer Salzsäure wird auf pH 1,5 angesäuert und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 50 ml 1 molarer Salzsäure gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 1 molarer Natronlauge auf pH 7,5 gestellt und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

30

Ausbeute: 77,3 g (62 % d. Th.)

R_f = 0,36 (PE/EE 4:1)

Beispiel XIII:

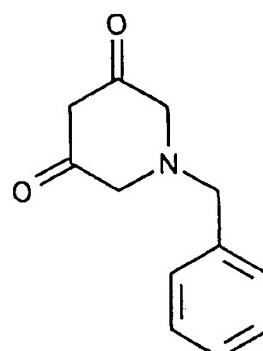
35

1-Benzyl-piperidin-3,5-dion

40

45

50



Unter Argon werden 38,3 g (341 mmol) Kalium-tert.butylat in 500 ml absolutem Diethylether und 500 ml tert.Butanol gelöst. Anschließend gibt man bei -15°C eine Lösung von 77,3 g (310 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII in 100 ml Diethylether hinzu und röhrt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Bei einer Badtemperatur von 30°C engt man im Vakuum nicht ganz bis zur Trockene ein und nimmt den Rückstand unter Argon mit 500 ml absolutem Diethylether auf.

Der Feststoff wird abgesaugt und mit 100 ml absolutem Diethylether gewaschen. Anschließend löst man den Feststoff

EP 0 818 197 A1

in 260 ml 2 molarer Essigsäure. Nach Zugabe von 90 ml Wasser fällt das gewünschte Produkt aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird das Gemisch 18 Stunden bei 5°C stehen gelassen. Der Feststoff wird abgesaugt, mit 50 ml Eiswasser gewaschen und 24 Stunden über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 46,1 g (73 % d. Th.)
R_f = 0,36 (Dichlormethan/Methanol/Eisessig 3:1:0,1)

Beispiel XIV:

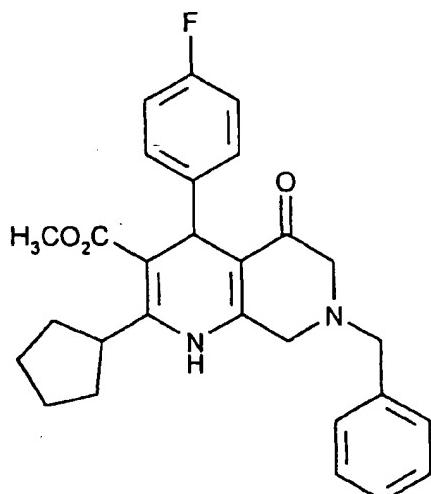
10 7-Benzyl-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-[1,7]-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester

15

20

25

30



35 15,4 g (76 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIII, 9,4 g (76 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd und 12,8 g (76 mmol) 3-Amino-3-cyclopentyl-prop-2-en-carbonsäuremethylester werden in 150 ml Ethanol 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt.
Anschließend wird im Vakuum eingeeignet und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (500 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 4,5 cm, Laufmittel Toluol/Essigsäureethylester 7:3).

40

Ausbeute: 11,3 g (32 % d. Th.)
R_f = 0,11 (PE/EE 4:1)

45

50

55

Beispiel XV:

7-Benzyl-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester

5

10

15

20

25

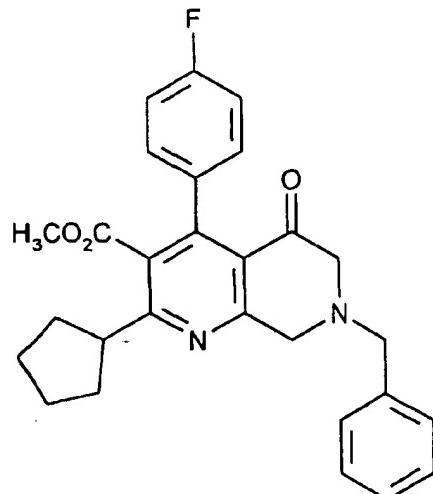
35

40

45

50

55



Beispiel XVI:

7-Benzyl-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester

5

10

15

20

25

Unter Argon werden 5,5 g (12 mmol) der Verbindung aus Beispiel XV in 100 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,91 g (24 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wird 20 min bei 0°C und anschließend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und dreimal mit je 100 ml

30 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatogra-

35 phiert (400 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 4,5 cm Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 4:1).

Ausbeute: 4,6 g (83 % d. Th.)

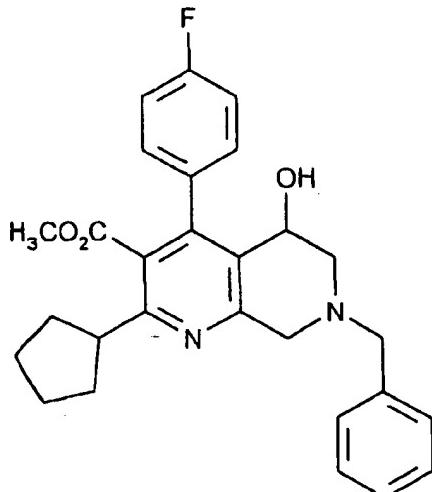
35 $R_f = 0,36$ (PE/EE 6:1)

40

45

50

55



Beispiel XVII:

7-Benzyl-5-tert.butylidimethylsiloxy-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester

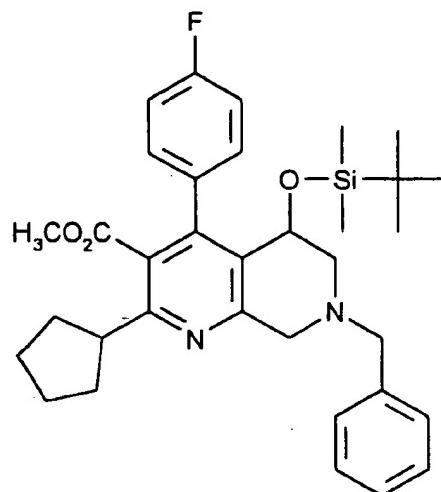
5

10

15

20

25



Unter Argon werden 4,6 g (10,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI in 40 ml absolutem DMF gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,5 g (36 mmol) Imidazol, 3,0 g (20 mmol) tert.Butyldimethylchlorsilan und 0,02 g (0,2 mmol)

Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Röhren zwischen 30 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 100 ml Toluol verteilt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 100 ml Toluol extrahiert, die Vereinigten organischen Phasen zweimal mit 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (400 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 4,5 cm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 20:1).

35 Ausbeute: 5,7 g (99 % d. Th.)
 $R_f = 0,21$ (PE/EE 20:1)

40

45

50

55

Beispiel XVIII:

7-Benzyl-5-tert.butylidemethylsiloxy-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]naphthyridin

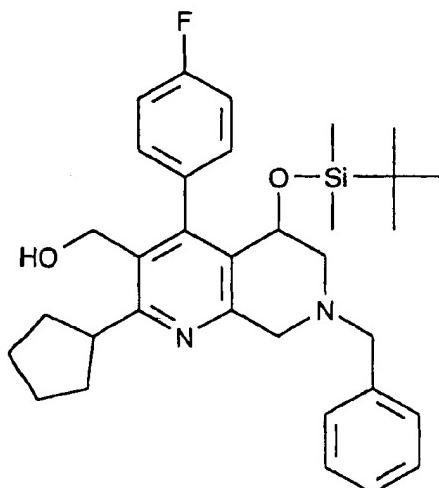
5

10

15

20

25



Unter Argon werden 3,0 g (5,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII in 60 ml absolutem Toluol gelöst. Bei -78°C werden 15,7 ml Diisobutylaluminiumhydridlösung (1 molar in Toluol) zugetropft und 18 Stunden bei dieser Temperatur geführt. Anschließend werden bei -78°C 5 ml Methanol und danach 20 ml einer 20 %igen Natriumkaliumtartratlösung

30 zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (200 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 6:1).

35 Ausbeute: 1,67 g (59 % d. Th.)

R_f = 0,53 (PE/EE 4:1)

40

45

50

55

Beispiel XIX:

7-Benzyl-5-tert.butylidemethylsiloxy-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]-naphthyridin-3-carbaldehyd

5

10

15

20

25

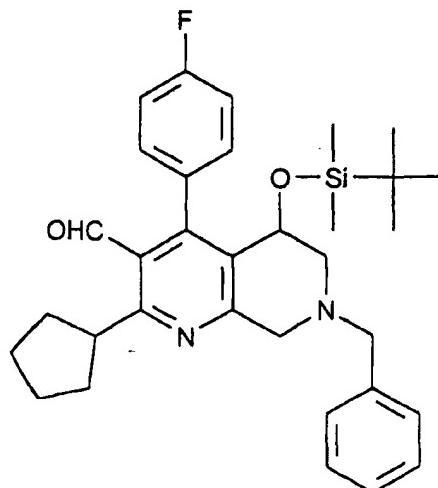
35

40

45

50

55

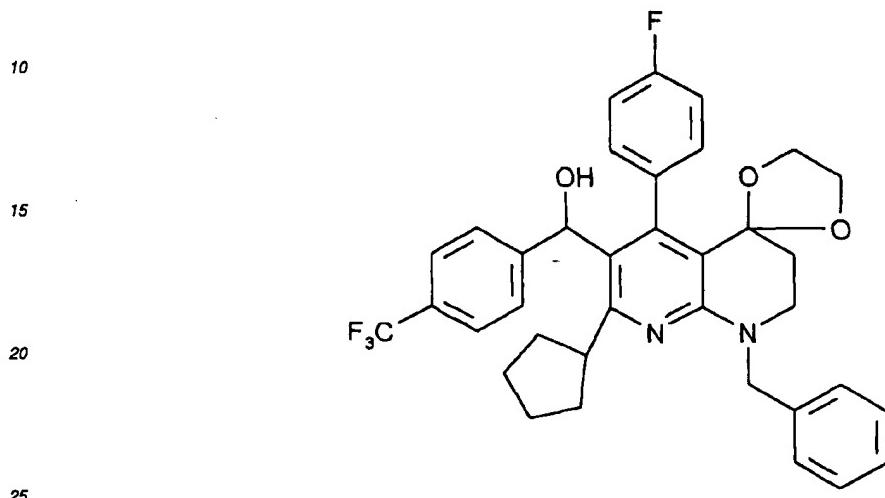


1,6 g (3,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVIII werden in 15 ml absolutem Dichlormethan bei Raumtemperatur mit 1,5 g (15 mmol) Triethylamin und 4 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und mit 1,9 g (12 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex versetzt. Es wird 3 Stunden bei 0°C gerührt und dann nochmals mit 1,5 g (15 mmol) Triethylamin, 4 ml Dimethylsulfoxid und 1,9 g (12 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde bei 10°C gerührt und dann mit 20 ml Eiswasser versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase einmal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit jeweils 10 ml Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (200 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 8:1).

Ausbeute: 1,4 g (86 % d. Th.)
 $R_f = 0,91$ (PE/EE 4:1)

Herstellungsbeispiele:**Beispiel 1:**

- 5 1-Benzyl-7-cyclopentyl-4,4-(1,2-ethandioxy)-5-(4-fluorphenyl)-6-[hydroxy-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin



Unter Argon werden 0,49 g (20 mmol) Magnesiumspäne in 50 ml absolutem THF auf 60°C erhitzt und mit einer Lösung von 1,89 ml (13 mmol) 4-Brombenzotrifluorid in 8 ml absolutem THF innerhalb von 20 min versetzt. Es wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt (Grignard-Reagenz-Lösung). Eine Lösung von 1,39 g (2,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX wird in 20 ml absolutem THF bei 0°C unter Argon mit 50 ml der Grignard-Reagenz-Lösung versetzt. Anschließend wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Phosphatpufferlösung (pH 7) und 100 ml Essigsäureethylester unter Rühren verteilt, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (200 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 6:1).

Ausbeute: 1,71 g (94 % d. Th.)
 $R_f = 0,42$ (PE/EE 4:1)

45

50

55

Beispiel 2:

1-Benzyl-7-cyclopentyl-5-(4-fluorophenyl)-6-[hydroxy-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin

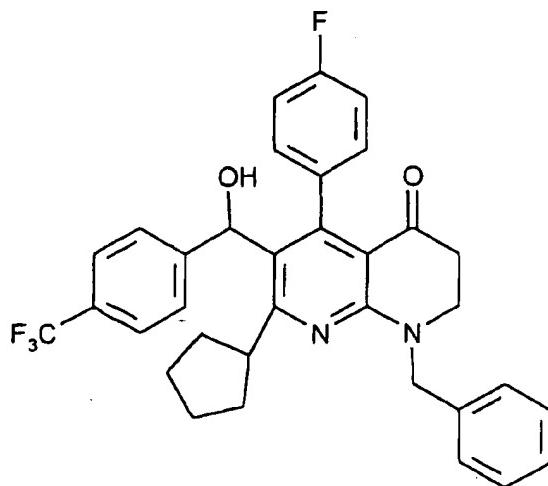
5

10

15

20

25



35

40

45

50

55

Beispiel 3:

1-Benzyl-7-cyclopentyl-5-(4-fluorophenyl)-6-[hydroxy-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-4-ol

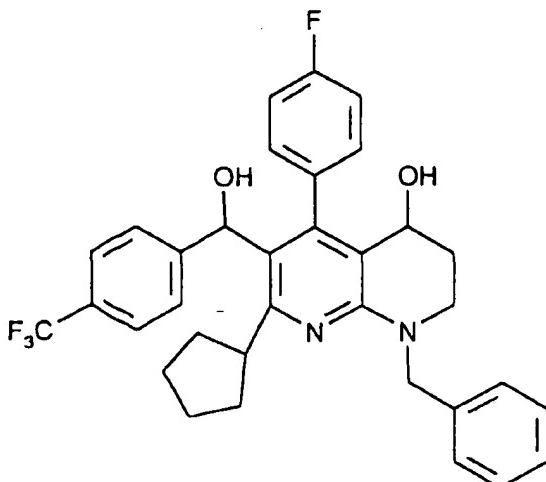
5

10

15

20

25



Unter Argon werden 0,80 g (1,39 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in 30 ml absolutem THF gelöst und bei -78°C mit 4,17 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1 molare Lösung in THF) versetzt. Es wird 1 Stunde bei -78°C gerührt und anschließend mit 10 ml gesättigter Natriumsulfatlösung versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit jeweils 30 ml Essigsäureethylester extrahiert.

30 Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (100 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 2,5 cm, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 6:1).

35 Ausbeute Diastereomer A: 0,37 g (45 % d. Th.)

R_f = 0,46 (PE/EE 4:1)

Ausbeute Diastereomer B: 0,39 g (48 % d. Th.)

R_f = 0,19 (PE/EE 4:1)

40

45

50

55

Beispiel 4:

7-Benzyl-5-tert.butylidimethylsiloxy-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[hydroxy-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]-naphthydrin

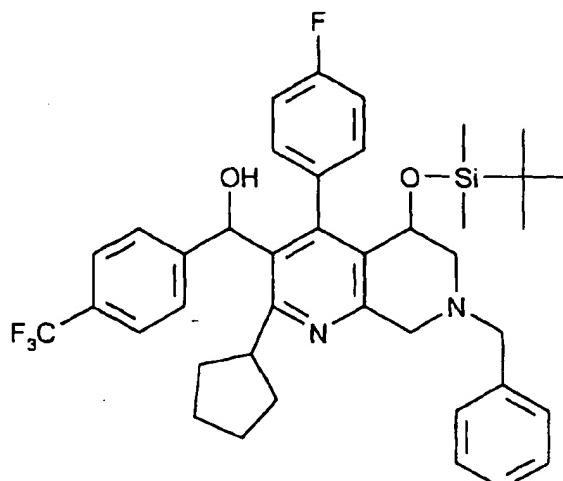
5

10

15

20

25



Unter Argon werden 0,21 g (7,7 mmol) Magnesiumspäne in 20 ml absolutem THF auf 60°C erhitzt und mit einer Lösung von 1,7 g (7,7 mmol) 4-Brombenzotrifluorid in 8 ml absolutem THF innerhalb von 20 min versetzt. Es wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt (Grignard-Reagenz-Lösung). Eine

30 Lösung von 1,40 g (2,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX wird in 22 ml absolutem THF bei 0°C unter Argon mit 20 ml der Grignard-Reagenz-Lösung versetzt. Anschließend wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 50 ml Phosphatpufferlösung (pH 7) und 50 ml Essigsäureethylester unter Rühren verteilt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (250 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Petrolether/Eissigsäureethylester 6:1).

Ausbeute Dia A: 0,68 g (38 % d. Th.)

R_f (Dia A) = 0,55 (PE/EE 6:1)

Ausbeute Dia B: 0,50 g (28 % d. Th.)

40

R_f (Dia B) = 0,33 (PE/EE 6:1)

45

50

55

Beispiel 5:

7-Benzyl-5-tert.butylidimethylsiloxy-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]-naphthyridin

5

10

15

20

25

30

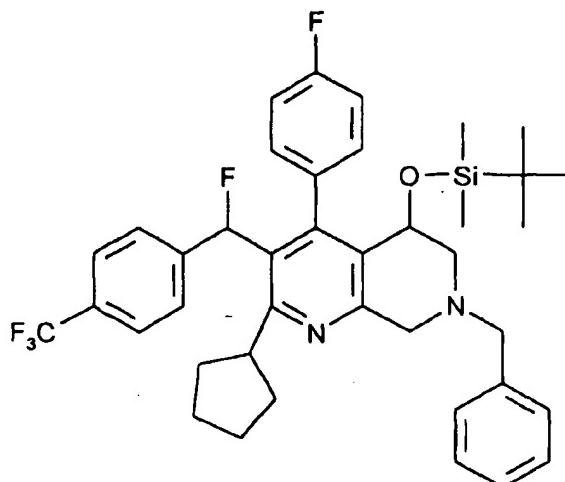
35

40

45

50

55



Beispiel 6:

7-Benzyl-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-5,6,7,8-tetrahydro-[1,7]-naphthyridin-5-ol

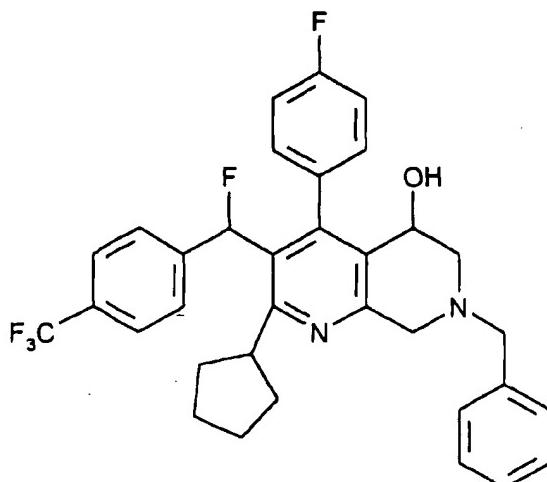
5

10

15

20

25



90 mg (0,13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 werden in 3 ml THF und 3 ml Methanol bei Raumtemperatur

gelöst. Zu dieser Lösung werden 1,3 ml einer 3 molaren Salzsäure gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit je

30 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10 ml einer gesättigten

Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kiesel-

gel chromatographiert (10 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 2 cm), Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 6:1).

Ausbeute: 28 mg (37 % d. Th.)

35 $R_f = 0,60$ (PE/EE 4:1)

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

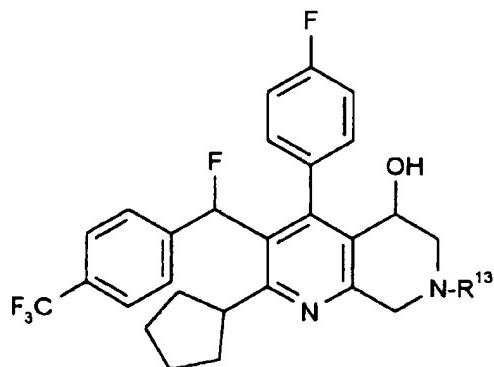
40

45

50

55

Tabelle 1:

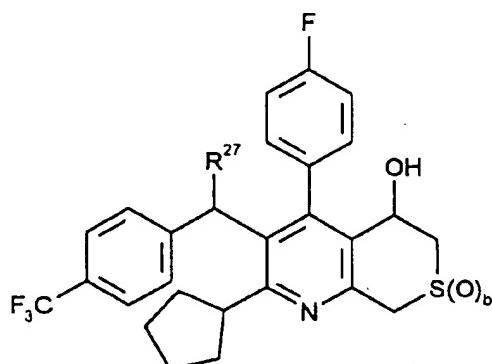


20

Bsp.-Nr.	R ¹³	Isomer	R _f
7	CH ₂ -C ₆ H ₅	Diastereomer I	0,65 PE:EE (4:1)
8	CH ₃		0,18 PE:EE (1:1)
9	H		0,14 CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₃ (20:1:0,1)
10	(CH ₂) ₃ -CH ₃		0,51 PE:EE (4:1)

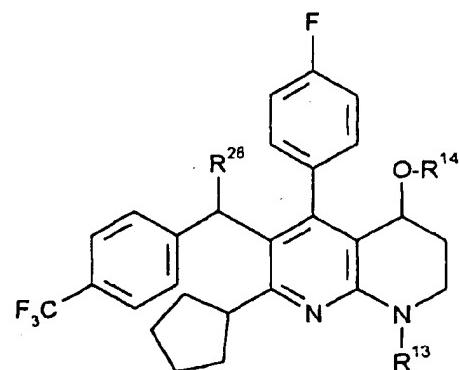
30

Tabelle 2:



Bsp.-Nr.	R ²⁷	b	Isomer	R _f
11	F	0	Gemisch	0,568 Tol/EE (9:1)
12	F	0		0,584 Tol/EE (9:1)
13	F	2	Gemisch	0,23 Tol/EE (9:1)
14	OH	2	Gemisch	0,058 Tol/EE (9:1)
15	F	2	Isomer II	0,183 Tol/EE (9:1)

Tabelle 3:



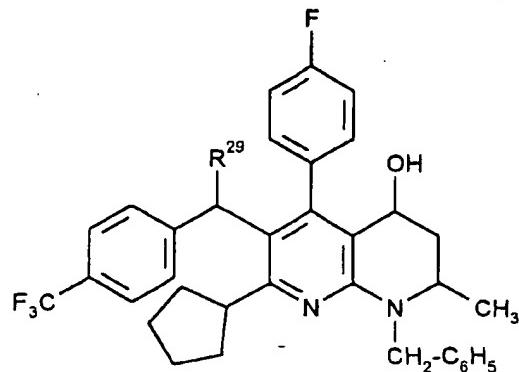
Bsp.-Nr.	R ²⁸	R ¹⁴	R ¹³	Isomer	R _f
16	H	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	Racemat	0,35 PE:EE (8:1)
17	OH	H	H	Dial	0,21 PE:EE (2:1)
18	H	C ₂ H ₅	H	Racemat	0,54 PE:EE (2:1)
19	H	H	H	Racemat	0,28 PE:EE (2:1)

Tabelle 4:

5

10

15



20

25

30

Bsp.-Nr.	R²⁹	Isomer	R _f	Ausbeute (% d.Th.)
20	H	Diastereomer 1 (Racemat)	0,31 PE:EE (8:1)	
21	OH	Diastereomer 1	0,37 PE:EE (4:1)	
22	OH	Diastereomer 2	0,21 PE:EE (4:1)	

Tabelle 5:

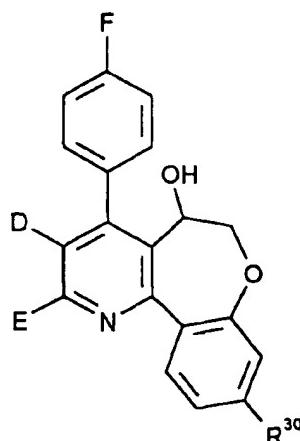
35

40

45

50

55



EP 0 818 197 A1

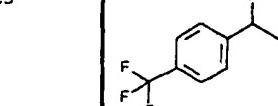
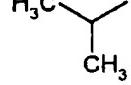
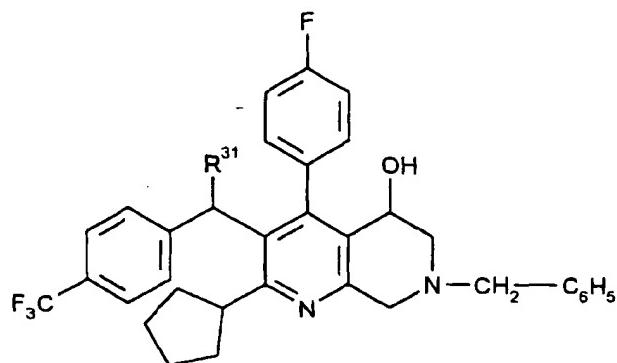
Bsp.-Nr.	D	E	R ³⁰	Isomer	R _f
23			OCH ₃		0,30 PE/EE 6:1

Tabelle 6:



Bsp.-Nr.	R ³¹	Isomer	R _f
24	H	Racemat	0,38 PE/EE 6:1

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

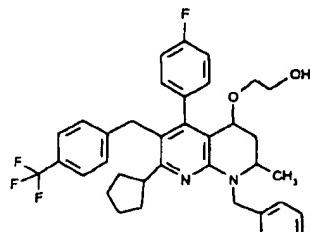
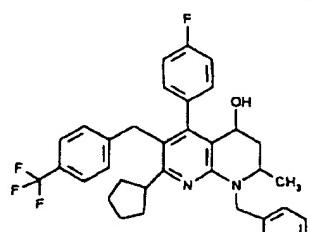
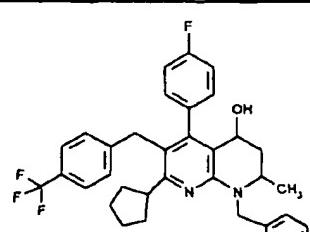
40

45

50

55

Tabelle 7:

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
25		Diastereomerengemisch	0,34 Pantan/Ether 2:1
26		Diastereomer (Racemat)	0,49 PE / EE 4:1
27		Diastereomer I Enantiomer I	0,32 PE/EE 9:1

EP 0 818 197 A1

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 28		Diastereomer 1 (Racemat)	0,53 CH/EE 4:1
10 29		Diastereomer 1 (Racemat)	0,53 CH/EE 4:1
15 30		Diastereomer 1 (Racemat)	0,19 CH/EE 4:1

50

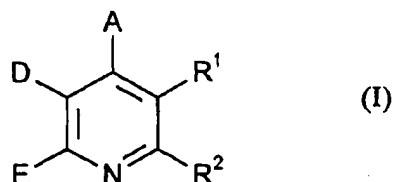
55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 31		Racemat	0,58
10			CH/EE 4:1
15			
20			

Patentansprüche

25

1. Heterocyclisch kondensierte Pyridine der allgemeinen Formel (I),



35

in welcher

A

für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert ist,
worin

45

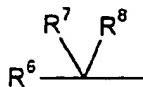
R³ und R⁴

gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

50

D

für einen Rest der Formel
R⁵-X— oder



55

steht,
worin

EP 0 818 197 A1

5 R⁵ und R⁶

unabhängig voneinander
 Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,
 oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclos mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxykarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Thiophenyl substituiert sind, die ihrerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
 oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ substituiert sind,
 worin

10

15 R⁹ und R¹⁰

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

20

X

geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder Alkenylen mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

25

R⁷

Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
 und

30

R⁸

Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,
 worin

35

R¹¹ und R¹²

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,
 oder

40

R⁷ und R⁸

gemeinsam mit dem C-Atom eine Carbonylgruppe bilden,

E

für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Hydroxy substituiert ist,

45

R¹ und R²

gemeinsam eine Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden, die durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch die Gruppe -SO₂- oder -NR¹³ unterbrochen ist,
 wobei

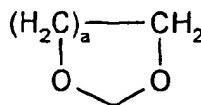
50

R¹³

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl jeweils mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
 und wobei der so gebildete heterocyclische Ring, der auch benzokondensiert sein kann und eine Doppelbindung enthalten kann, stets durch eine Carbonylgruppe oder einen Rest der Formel

55

EP 0 818 197 A1



oder -OR¹⁴ substituiert sein muß,
worin

10

a

eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet
und

R¹⁴

15

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, hydroxysubstituiertes Alkyl, Acyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SiR¹⁵R¹⁶R¹⁷ bedeutet,
worin

R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷

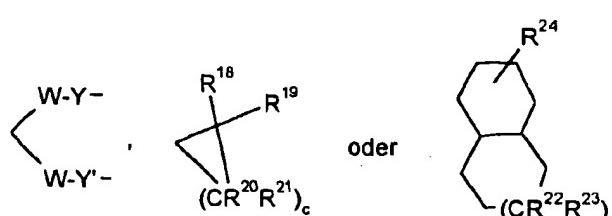
20

gleich oder verschieden sind und Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und der heterocyclische und/oder benzokondensierte Ring (R¹/R²) gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Carbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder gegebenenfalls bis zu 6-fach, gegebenenfalls auch geminal, gleich oder verschieden durch Cycloalkyl- oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

25

30

35



45

substituiert ist,
worin

50 W

entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y'

gemeinsam eine 2 bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden

55 C

eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

d

eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

EP 0 818 197 A1

R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

5 R¹⁸ und R¹⁹ oder R²⁰ und R²¹ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden oder

R¹⁸ und R¹⁹ oder R²⁰ und R²¹ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



15 W bilden, worin

20 e die oben angegebene Bedeutung hat,

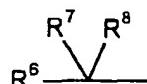
e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet und deren Salze und N-oxide.

2. Heterocyclisch kondensierte Pyridine der Formel nach Anspruch 1
in welcher

25 A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert sind,
worin

30 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

35 D für einen Rest der Formel
R⁵-X- oder



45 R⁵ und R⁶ steht,
worin

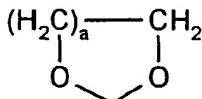
unabhängig voneinander
Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Benzthiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Thiophenyl substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

55 oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ substituiert sind,
worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

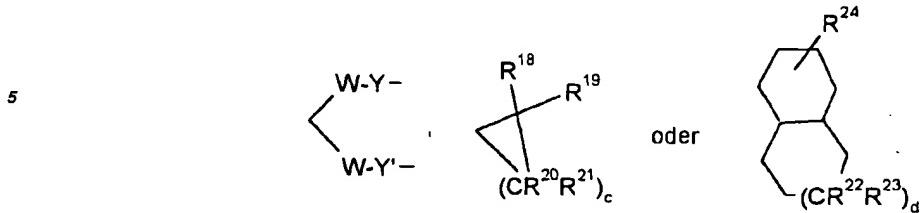
EP 0 818 197 A1

- | | | |
|----|-------------------------------------|--|
| | X | geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder Alkenylen mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind, |
| 5 | R ⁷ | Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,
und |
| 10 | R ⁸ | Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR ¹¹ R ¹² bedeutet,
worin |
| 15 | R ¹¹ und R ¹² | gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R ³ und R ⁴ haben,
oder |
| 20 | R ⁷ und R ⁸ | gemeinsam mit dem C-Atom eine Carbonylgruppe bilden, |
| 25 | E | für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, |
| 30 | R ¹ und R ² | gemeinsam eine Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen durch die Gruppe -SO ₂ - oder -NR ¹³ unterbrochen ist, wobei |
| | R ¹³ | Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, und wobei der so gebildete heterocyclische Ring, der auch benzokondensiert sein kann und eine Doppelbindung enthalten kann, stets durch einen Rest der Formel |



- | | | |
|----|---|--|
| 40 | | oder -OR ¹⁴ substituiert sein muß,
worin |
| 45 | a | eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet
und |
| 50 | R ¹⁴ | Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, hydroxysubstituiertes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SiR ¹⁵ R ¹⁶ R ¹⁷
bedeutet,
worin |
| 55 | R ¹⁵ , R ¹⁶ und R ¹⁷ | gleich oder verschieden sind und Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und/oder gegebenenfalls bis zu 4-fach, gegebenenfalls auch geminal, gleich oder verschieden durch Cyclopropyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyl, Cyclopentyloxy, Cyclohexyl, Cyclohexyloxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann
und/oder gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel |

EP 0 818 197 A1



10

substituiert ist,
warin

- | | |
|----|--|
| 15 | W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet, |
| | Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden |
| 20 | c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet, |
| | d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten oder
R^{18} und R^{19} oder R^{20} und R^{21} jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder
R^{18} und R^{19} oder R^{20} und R^{21} jeweils gemeinsam einen Rest der Formel |
| 25 | |



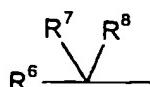
35 hilden worin

- | | |
|---|--|
| W | die oben angegebene Bedeutung hat |
| e | eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,
und deren Salze und N-oxide. |

3. Heterocyclisch kondensierte Pyridine der Formel nach Anspruch 1 in welcher

- 45 A für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

50 D für einen Rest der Formel
 R^5-X- oder



55

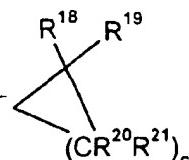
steht,
worin

EP 0 818 197 A1

5	R^5 und R^6	unabhängig voneinander Cyclopropyl, Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Benzthiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Amino, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Thiophenyl substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
10	X	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,
15	R^7	Wasserstoff oder Fluor bedeutet, und
20	R^8	Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Trifluormethoxy oder Methoxy bedeutet, oder
25	R^7 und R^8	gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,
30	E	für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopentyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
35	R^1 und R^2	gemeinsam eine Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden, die durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe $-SO_2-$ oder $-NR^{13}$ unterbrochen ist, wobei
40	R^{13}	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenen- falls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, und wobei der so gebildete heterocyclische Ring, der auch benzokondensiert sein kann, und der eine Doppelbindung enthalten kann, stets durch einen Rest der For- mel
45	a	$\begin{array}{c} (H_2C)_a - CH_2 \\ \quad \diagdown \\ O \quad O \end{array}$ oder $-OR^{14}$ substituiert sein muß, worin
50	R^{14}	eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und
55	R^{15} , R^{16} und R^{17}	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, hydroxysubstituiertes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SiR^{15}R^{16}R^{17}$ bedeutet, worin
		gleich oder verschieden sind und Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

EP 0 818 197 A1

und der heterocyclische und/oder benzokondensierte Ring (R^1/R^2) gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxyl oder Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatome substituiert sein kann,
 und/oder gegebenenfalls bis zu 3-fach, gegebenenfalls auch geminal, gleich oder verschieden durch Cyclopropyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyl, Cyclopentyloxy, Cyclohexyl, Cyclohexyloxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethyl, Phenyl oder Methoxy substituiert sein kann
 und/oder gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



15

20

substituiert ist,
worin

25

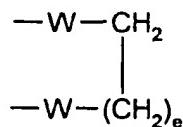
c eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

R^{18} , R^{19} , R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten
 oder

R^{18} und R^{19} oder R^{20} und R^{21} jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden
 oder

35

R^{18} und R^{19} oder R^{20} und R^{21} jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



40

45

bilden,
worin

W entweder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und

50

e eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,
und deren Salze und N-Oxide.

4. Heterocyclisch kondensierte Pyridine der Formel nach Anspruch 1
in welcher

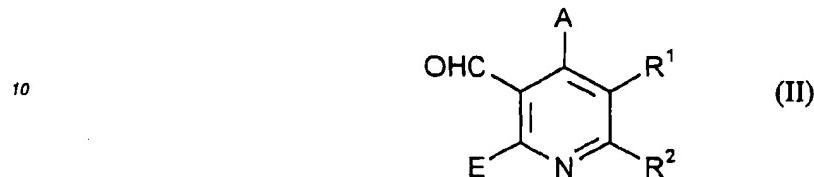
55

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist
und

E für Cyclopentyl/Isopropyl steht.

EP 0 818 197 A1

5. Heterocyclisch kondensierte Pyridine nach Anspruch 1 bis 4 als Arzneimittel.
6. Verfahren zur Herstellung von heterocyclisch kondensierten Pyridinen nach Anspruch 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß man in die
5 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



- 15 in welcher
- A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
- 20 zunächst mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard- oder Wittig-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln einführt,
und gegebenenfalls die unter A, E und/oder R¹ und R² aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, variiert oder einführt.
- 25 7. Arzneimittel, enthaltend mindestens ein heterocyclisch kondensiertes Pyridin nach Ansprüchen 1 bis 4 sowie ein physiologisch unbedenkliches Formulierungshilfsmittel.
8. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung von Hyperlipoproteinaemia und Arteriosklerose.
- 30 9. Verwendung von heterocyclisch kondensierten Pyridinen nach Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Atherosklerose.

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 0361

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	EP 0 391 185 A (BAYER AG) 10.Oktober 1990 * Beispiele 16-18 *	1-10	A61K31/435 C07D401/04 C07D493/14
A,D	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26.Juli 1989 -----	1-10	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6) C07D A61K			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	15.Oktober 1997	De Jong, B	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			